

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSTGRADO**

**Manejo expectante de preeclampsia severa en el  
embarazo pretérmino en el Hospital Nacional Docente  
Madre Niño "San Bartolomé" del 01 de enero 2002 al 31  
de diciembre 2006**

**TESIS**

para optar el título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

**AUTORA**

**Rayda Porras Poma**

**Lima – Perú**

**2007**

## ÍNDICE

Resumen	Pág. 3
CAPÍTULO I      Introducción	Pág. 4
CAPÍTULO II      Objetivos	Pág. 10
CAPÍTULO III      Material y métodos	Pág. 12
CAPÍTULO IV      Resultados	Pág. 15
CAPÍTULO V      Discusión	Pág. 22
CAPÍTULO VI      Conclusiones	Pág. 28
CAPÍTULO VII      Referencias bibliográficas	Pág. 29

## **Resumen**

### **OBJETIVO:**

El objetivo del estudio fue determinar los resultados del manejo expectante de la preeclampsia severa en embarazos menores de 34 semanas.

### **MATERIAL Y METODOS:**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal con 79 gestantes preeclámplicas severas entre las 23 – 34 semanas que recibieron manejo expectante durante el período comprendido entre el 01 de enero del 2002 y el 31 de diciembre de 2006, llevado a cabo en el Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”, el análisis estadístico se realizó con el programa 14.0.

### **RESULTADOS:**

El antecedente personal más frecuente fue la preeclampsia (22,8%), mientras que el antecedente familiar más importante fue la hipertensión arterial (58,2%). Las complicaciones maternas más frecuentes fueron la falla renal aguda (16,5%) y el síndrome HELLP (13,9%). La restricción de crecimiento intrauterino (81%) y la muerte intraparto (6,3%) fueron las principales complicaciones fetales, mientras que la asfixia neonatal (7,6%) fue la complicación neonatal más frecuente. La indicación más frecuente para terminar el embarazo fue la preeclampsia refractaria al tratamiento (26,6%). En el 57% de casos el tiempo de prolongación del embarazo con el manejo expectante fue de 1 – 3 días. La vía del parto en el 89,9% fue por cesárea y el peso promedio de los recién nacidos estuvo comprendido entre los 1000 – 1499 gramos en el 31,6% de casos y en el 30,4% entre los 1500 – 1999 gramos.

### **RESULTADOS:**

Se concluyó que el manejo expectante de la preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas de gestación fue factible, debiendo realizarse en forma selectiva y en instituciones que garanticen una estricta vigilancia materno – fetal.

**Palabras Clave:** Preeclampsia severa, manejo expectante, embarazo pretérmino.

## **Capítulo I**

### **Introducción**

La preeclampsia es una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y fetal<sup>1-3</sup> con una incidencia variable según la población estudiada, estimándose que en los países en vías de desarrollo es aproximadamente del 5 - 10%<sup>4,5</sup>, siendo más frecuente en los extremos de la edad reproductiva<sup>2</sup>. Cada 3 minutos muere una mujer en el mundo debido a la preeclampsia<sup>6,7</sup>, siendo la principal causa de muerte materna en el mundo<sup>8</sup>. Representa al menos 15% de las muertes relacionadas con el embarazo<sup>9,10</sup>, es la primera causa de ingreso de gestantes a las Unidades de Cuidados Intensivos<sup>11</sup> y además constituye la causa de hasta 40% de los partos prematuros<sup>12</sup>. Aproximadamente el 30% de los trastornos hipertensivos en el embarazo son debido a hipertensión crónica y el 70% son debido a hipertensión gestacional-preeclampsia. De ellos, el 3% resulta en preeclampsia leve y cerca del 1 - 2 % en severa<sup>2</sup>.

En el Perú, la incidencia de preeclampsia y eclampsia varia entre 8,5 - 15,8 % y entre 0,4 - 6,1% del total de embarazos; respectivamente y fueron responsables del 43,6% de muertes maternas en diez hospitales de la ciudad de Lima, constituyendo la principal causa de muerte materna entre los años 1999 - 2004<sup>13</sup>.

Las complicaciones maternas de la preeclampsia incluyen desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, coagulación intravascular diseminada, eclampsia, falla renal, falla hepática, hemorragia, encefalopatía hipertensiva, edema pulmonar y muerte, mientras que las complicaciones fetales incluyen restricción de crecimiento intrauterino, parto pretérmino, asfixia perinatal y muerte fetal<sup>2,4</sup>.

La decisión entre interrupción o manejo conservador depende de la edad gestacional, condición fetal y alteración materna al momento de la evaluación<sup>15-19</sup>. Por lo general, el parto de las mujeres con preeclampsia severa se realiza sin demora, lo que se conoce como conducta intervencionista. Sin embargo, aunque el parto es siempre un tratamiento adecuado para la madre, puede no ser óptimo para el feto lejos del término, existiendo estudios recientes que apoyan el manejo expectante de la preeclampsia severa lejos del término en pacientes bien seleccionadas<sup>20-36</sup>. Este enfoque recomienda el manejo conservador o expectante en embarazos menores de 34 semanas a fin de mantener al feto intra útero para que pueda madurar su función pulmonar, con el objetivo de mejorar el resultado fetal sin comprometer la seguridad de la madre; por lo que implica una estricta vigilancia del bienestar materno – fetal<sup>2,13,13,14</sup>.

En 1991, Sibai<sup>17</sup> hizo referencia del manejo expectante en gestantes con preeclampsia pretérmino; observando que el éxito de este manejo dependió de la edad gestacional, el estado fetal, y la severidad de la condición materna al momento de la evaluación; debiendo considerar que el manejo expectante es posible en un grupo selecto de mujeres con preeclampsia severa antes de 32 semanas de gestación y que los esteroides son eficaces para reducir la morbilidad neonatal cuando se administra entre las 24 y 34 semanas gestación.. Para este autor<sup>24</sup>, la hipertensión gestacional y la preeclampsia son los trastornos más frecuentes del embarazo, y se desarrollan cerca al término. Precisó que los casos leves cerca del término se asocian con mínima morbilidad materna y neonatal; y que contrariamente, la hipertensión gestacional severa y/o la preeclampsia severa antes de las 35 semanas se asocian con complicaciones maternas y perinatales significativas y deben manejarse en un

hospital. Asimismo, señaló que la decisión entre el parto y el manejo expectante depende de la edad gestacional, El mismo Sibai<sup>19</sup> en un estudio previo con 109 pacientes preeclámplicas severas en el segundo trimestre había recomendado la culminación del embarazo cuando la edad gestacional fuera menor o igual a 24 semanas y el manejo expectante para los embarazos mayores que 24 pero menores o iguales a 27 semanas; observando que el manejo expectante se asoció significativamente con supervivencia perinatal y peso al nacer mayores; así como una baja incidencia de complicaciones neonatales.

Churchill y Duley<sup>23</sup> en una revisión sistemática que comparó los efectos del manejo expectante y el intervencionista, encontraron que los datos existentes eran insuficientes para dar conclusiones fiables sobre los resultados maternos y sobre los efectos de la enfermedad en casos de óbito fetal y muerte perinatal; sin embargo, enfatizaron que la enfermedad de membrana de hialina, enterocolitis necrotizante y la necesidad de admisión a Unidad de Cuidados Intensivos era más frecuente en los neonatos de madres asignadas al grupo intervencionista.

Odendaal *et al*<sup>18</sup> reportó que el manejo expectante de la preeclampsia severa entre las 28-34 semanas de gestación prolongó significativamente la edad gestacional, sin asociarse con un aumento en las complicaciones maternas y redujo el número de complicaciones neonatales; resultados similares a lo encontrado por Yang<sup>25</sup>.

Shear<sup>20</sup> encontró que los resultados en términos de morbilidad materna y perinatal dependían de la edad gestacional y la severidad de restricción de crecimiento fetal.

Haddad *et al*<sup>22</sup> encontraron mayor morbilidad y mortalidad perinatal en gestaciones menores de 29 semanas y concluyeron que el manejo expectante de la preeclampsia

severa se asoció con resultados perinatales óptimos y con un mínimo riesgo materno; resultados similares a lo reportado por otros autores<sup>15,26-28,34-36</sup>.

Hall *et al*<sup>29</sup> encontró que el desprendimiento prematuro de placenta fue la principal complicación materna de la preeclampsia severa con manejo expectante y que ocurría más frecuentemente en las mujeres más jóvenes, asociándose a mayor mortalidad perinatal y mayor requerimiento de medicación antihipertensiva.

Blackwell *et al*<sup>30</sup> reportaron que con mayor frecuencia el embarazo se termina por indicaciones maternas, mientras que según Haddad *et al*<sup>31</sup> la preeclampsia sigue siendo una causa importante morbilidad materna y fetal y la culminación del embarazo siempre es la terapia apropiada para la madre pero no para el neonato, particularmente cuando ocurre antes de las 34 semanas de gestación.

Chammas *et al*<sup>33</sup> encontraron que en pacientes con manejo expectante de la preeclampsia severa con y sin restricción del crecimiento intrauterino antes de las 34 semanas de gestación, el término del embarazo fue con mayor frecuencia por indicación fetal y los resultados neonatales fueron similares en ambos grupos.

Visser *et al*<sup>37</sup> evaluaron los resultados maternos y perinatales del manejo expectante con la expansión de volumen plasmático y vasodilatación farmacológica en pacientes con preeclampsia severa y reportaron que el tratamiento se asoció con una mejora en la condición materna.

La hipertensión que sobreviene en la preeclampsia es causada por un incremento de la resistencia vascular periférica<sup>2</sup>, considerándose la preeclampsia como un síndrome específico del embarazo en el que hay menor perfusión de los órganos secundaria a vasoespasmo y activación endotelial<sup>6,9,38</sup>. A pesar de décadas de intensa investigación y la existencia de diferentes teorías: maladaptación inmunológica,

isquemia placentaria, estrés oxidativo y susceptibilidad genética<sup>1,12,15</sup>; aún se desconoce la etiología de la hipertensión en el embarazo, lo que dificulta un enfoque racional en el pronóstico, prevención y manejo<sup>2</sup>.

De acuerdo a los criterios del *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*<sup>39</sup> se define preeclampsia como un incremento de la presión arterial de al menos 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación y la presencia de proteinuria (excreción  $\geq 300$  mg/24 horas o  $\geq 1+$  por tira reactiva), lo que requiere 2 registros de presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o la diastólica  $\geq 90$  mmHg con un intervalo de 4 horas en mujeres previamente normotensas. Se considera severa cuando la presión arterial es  $\geq 160/110$  mmHg, la proteinuria es de 2.0 g/24 horas o  $\geq 2+$  por tira reactiva, existe creatininemia  $> 1,2$  mg/dl (a menos que se sepa que estaba previamente elevada), recuento plaquetario  $< 100\ 000$  mm<sup>3</sup>, hemólisis microangiopática documentada por LDH elevada, elevación de las enzimas hepáticas, cefalea persistente u otro trastorno cerebral o visual y/o dolor epigástrico persistente.

Las indicaciones para terminar el embarazo son independientes de la edad gestacional y se clasifican en maternas (edad gestacional  $\geq 38$  semanas, plaquetas  $< 100\ 000$ /mm<sup>3</sup>, deterioro progresivo de la función hepática y renal, sospecha de desprendimiento prematuro de placenta, cefalea severa o cambios visuales persistentes y epigastralgia severa, náuseas, o vómitos persistentes) y fetales (restricción severa del crecimiento fetal, resultados no confiables de pruebas de bienestar fetal y oligohidramnios)<sup>39</sup>.

Inicialmente muchos clínicos pospusieron el parto por solo 48 horas, para permitir la administración de corticoides<sup>2,6,7,40,41</sup>. Posteriormente, con el reconocimiento de que



muchas de estas gestantes se mantenían estables o mejoraban al término de 48 horas, surgió la interrogante de prolongar algunos embarazos seleccionados lejos del término<sup>6,27,28,30</sup>. El manejo expectante incluye que después del ingreso, todas las pacientes se observen por 24 horas, para determinar su elegibilidad al tratamiento<sup>22</sup>. Durante ese tiempo se administra cloruro de sodio al 0.9% a razón de 100 – 125 cc/hora, sulfato de magnesio endovenoso como profilaxis de convulsiones, corticoides vía intramuscular, antihipertensivos<sup>22</sup> según se requiera para el control de la presión arterial y se realizan exámenes de laboratorio (biometría hemática completa, creatinina, ácido úrico, aspartato aminotransferasa [AST], lactato deshidrogenasa [LDH], proteínas totales, proteinuria en orina de 24 horas y depuración de creatinina). Si la paciente y el feto se consideran adecuados para el manejo expectante, se interrumpe el sulfato de magnesio, se controla la presión arterial cada cuatro o seis horas, las plaquetas a diario, la aspartato aminotransferasa y la creatinina cada tres días. Una vez demostrada la preeclampsia severa, no se repite el control de proteínas en orina de 24 horas y se administra antihipertensivos orales, según se requiera para mantener la presión arterial estable<sup>22</sup>.

En diferentes estudios el tiempo promedio ganado con el tratamiento expectante fue de 10 – 14 días<sup>23</sup>. En décadas pasadas, cuando los lactantes nacidos antes de las 30 semanas rara vez sobrevivían, tenía poco sentido tratar la preeclampsia severa de modo expectante<sup>2,6</sup>; sin embargo, con el mejoramiento en la supervivencia neonatal<sup>1,42</sup>, la preeclampsia severa que se presenta entre las 28 - 34 semanas puede tratarse muy bien de forma expectante, porque cada semana ganada intra útero confiere beneficio tangible al resultado neonatal<sup>2,23</sup>.

En general, el diagnóstico de preeclampsia severa no es indicación de cesárea. La vía de interrupción del embarazo puede ser vaginal, de elección para preeclámpticas leves o severas, particularmente en embarazos mayores de 31 semanas, aunque se puede considerar la cesárea en base a la edad gestacional, presencia de trabajo de parto y condiciones cervicales desfavorables<sup>2,6</sup>.

El Hospital Nacional Docente Madre-Niño “San Bartolomé” es una institución que atiende mujeres y niños, y registra un promedio de 7,000 nacimientos anuales; siendo la segunda maternidad del Ministerio de Salud con la mayor atención de nacimientos en el Perú (13). Desde el año 2004, el Hospital San Bartolomé cuenta con la Unidad de Cuidados Intensivos de Mujeres, lo que ha permitido el manejo expectante de las gestaciones con preeclampsia severa muy prematuras (antes de la semana 34); sin embargo, no se han realizado investigaciones sobre este tipo de manejo, de allí la importancia del presente estudio.

## **Capítulo II**

### **Objetivos**

#### **Objetivo General**

- Determinar los resultados del manejo expectante de la preeclampsia severa en embarazos menores de 34 semanas en el servicio de Alto Riesgo Obstetrico del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé durante el periodo enero 2002 – diciembre 2006.

#### **Objetivos Específicos:**

- Identificar la frecuencia de preeclampsia severa en gestaciones menores de 34 semanas.
- Determinar los antecedentes personales y familiares en gestantes con preeclampsia severa entre las 23 - 34 semanas que recibieron manejo expectante.
- Identificar las complicaciones maternas, fetales y neonatales en gestantes con manejo expectante de la preeclampsia severa antes de las 34 semanas.
- Determinar la frecuencia del manejo expectante de la preeclampsia severa en las gestaciones menores de 34 semanas.
- Determinar las principales indicaciones de término de la gestación en la preeclampsia severa antes de la semana 34 de gestación.
- Determinar el tiempo de prolongación del embarazo con el manejo expectante.
- Determinar la frecuencia de restricción de crecimiento intrauterino en gestaciones con preeclampsia severa antes de la semana 34 de gestación.

- Calcular la distribución de pesos de los recién nacidos de madres con preeclampsia severa antes de la semana 34 de gestación.

### **Capítulo III**

#### **Materiales y métodos**

En el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé de Lima – Perú se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal con 79 gestantes preeclámplicas severas entre las 23 – 34 semanas que recibieron manejo expectante durante el período comprendido entre el 01 de enero del 2002 y el 31 de diciembre de 2006.

Se definió manejo expectante de la preeclampsia a aquel que incluyó antihipertensivos, corticoterapia para maduración pulmonar fetal y vigilancia fetal con la finalidad de prolongar el embarazo por más de 48 horas.

El diagnóstico de preeclampsia severa se realizó por un registro de presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg con al menos 4 horas de diferencia en gestantes previamente normotensas, y proteinuria  $\geq 3$  gramos en orina de 24 horas, o por la presencia de signos premonitorios (cefelea, escotomas, tinnitus, epigastralgia) independientemente de los registros de presión arterial.

Se consideró complicación materna a la presencia de eclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento prematuro de placenta (DPP) y/o falla renal; complicación fetal a la presencia de óbito fetal, muerte fetal intaparto y restricción de crecimiento intrauterino (RCIU); y complicación neonatal a la asfixia y muerte neonatales.

El síndrome HELLP requirió la presencia de 3 de los siguientes criterios: *hemólisis* (apariencia característica del frotis de sangre periférica y nivel de lactato deshidrogenasa

(LDH)  $\geq 600$  U/L o bilirrubinas séricas totales  $\geq 1,2$  mg/dL), *enzimas hepáticas elevadas* (concentración sérica de aspartato aminotransferasa (AST)  $\geq 70$  U/L) y *plaquetopenia* ( $< 100\,000$  células/mL).

Se consideró como falla renal aguda a la presencia de oliguria o anuria asociada con una elevación de la creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dL, documentado en la historia clínica, y como coagulación intravascular diseminada a la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: recuento plaquetario  $\leq 100,000/\text{mm}^3$ , hipofibrinogenemia ( $< 300$  mg/dL), tiempo de protrombina ( $\geq 14$  segundos) y tiempo de tromboplastina ( $\geq 40$  segundos) prolongados, documentados en la historia clínica.

Se definió como asfíxia neonatal a la puntuación de Apgar  $< 7$  a los 5 minutos.

Se consideró obito fetal a la muerte ocurrida intraútero después de las 22 semanas de gestación y muerte neonatal a la que ocurrió dentro de los primeros 28 días de vida.

Se definió paridad como la clasificación de la madre según el número de partos anteriores a la gestación actual: nulípara (0 hijos), primípara (1 hijo), múltipara (2-5 hijos) y gran múltipara ( $\geq 6$ ).

Se incluyó en el estudio a la totalidad de gestantes con diagnóstico de preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con y sin manejo expectante durante el período de estudio, hospitalizadas en el servicio de Alto Riesgo Obstétrico y/o en la Unidad de Cuidados Intensivos Materno del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé y con historia clínica accesible y con información requerida completa. La determinación de pacientes se realizó por muestreo no probabilístico (identificación de casos consecutivos).

Se excluyó a las gestantes con enfermedades intercurrentes al ingreso al hospital (infección de las vías urinarias, prolapso de cordón, sufrimiento fetal, ruptura

prematura de membranas), embarazo múltiple, sangrado vía vaginal al ingreso, malformación(es) fetal(es) y muerte fetal previa al ingreso.

Los datos fueron recolectados por el propio investigador de fuente secundaria (historias clínicas materna y neonatal) previa autorización de la Dirección General del hospital y se registraron en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa *SPSS versión 14.00* tomando en cuenta todas las variables e indicadores. El análisis descriptivo y analítico se realizó con el apoyo del paquete estadístico *SPSS versión 14.00*.

Para las variables cuantitativas edad y edad gestacional se determinó medidas de tendencia central (mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar). Para las restantes variables cualitativas y sus indicadores se determinó frecuencias y porcentajes.

## Capítulo IV

### Resultados

En el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé de Lima - Perú durante el período de estudio del 2002 – 2006, un total de 144 de gestantes tuvieron diagnóstico de preeclampsia severa. La tabla 1 muestra que la incidencia de preeclampsia durante el período de estudio fue de 428 por 100.000 habitantes.

**Tabla 1. Frecuencia de preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas de gestación por años. Enero 2002 – diciembre 2006.**

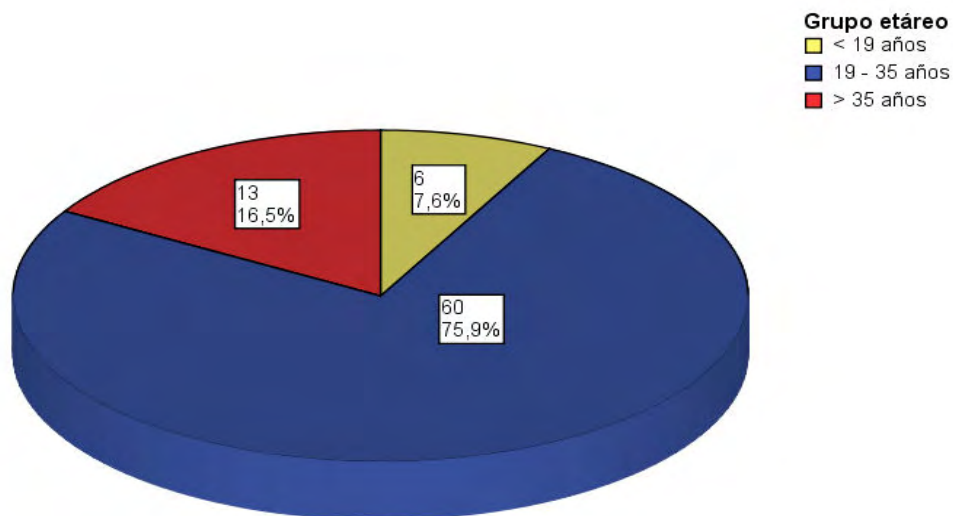
<b>Años</b>	<b>Nº total de partos</b>	<b>Preeclampsia (n)</b>	<b>%</b>	<b>Incidencia x 100.000 hab.</b>
2002	6226	22	0.353	353
2003	6342	18	0.283	283
2004	6372	29	0.455	455
2005	7057	45	0.637	637
2006	7633	30	0.393	393
<b>Total</b>	<b>33630</b>	<b>144</b>	<b>0.428</b>	<b>428</b>

Fuente: Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

Del total de 144 gestantes preeclámpticas severas entre las 23 – 34 semanas, 65 (45,1%) recibieron manejo intervencionista y 79 (54,9%) recibieron manejo expectante y cumplieron los criterios de inclusión (ver figura 2).

La edad del total de la población estudiada varió entre los 15 y 44 años, con un promedio de 28,4 +/- 6,3 años y tuvo una distribución normal. El 75,9% (n = 60) de casos de preeclampsia severa se presentó en gestantes con edades entre los 19 – 35 años (figura 1).

**Figura 1. Distribución de preeclámpticas severas con diagnóstico de preeclampsia severa con manejo expectante según edad. Años 2002 – 2006.**



Fuente: Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

La tabla 2 muestra que el antecedente personal más frecuente fue la preeclampsia (22,8%; n = 18), mientras que el antecedente familiar más importante fue la hipertensión arterial (58,2%; n = 26).

**Tabla 2. Antecedentes personales y familiares en gestantes con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con manejo expectante. Enero 2002 – diciembre 2006.**

Antecedentes	Personales		Familiares	
	n	%	n	%
Ninguno	54	68,4	46	58,2
Preeclampsia	18	22,8	2	2,5
Hipertensión arterial	5	6,3	26	32,9
Diabetes mellitus	0	0,0	5	6,3
Diabetes mellitus + Hipertensión arterial	2	2,5	0	0,0
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>100,0</b>	<b>79</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé



La tabla 3 muestra que las complicaciones maternas más frecuentes en gestantes con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con manejo expectante fueron la falla renal (16,5%; n = 13) y el síndrome HELLP (13,9%; n = 11). La restricción de crecimiento intrauterino (81%; n = 64) y la muerte intraparto (6,3%; n = 5) fueron las principales complicaciones fetales, mientras que la asfixia neonatal (7,6%; n = 6) fue la complicación neonatal más frecuente.

**Tabla 3. Complicaciones maternas, fetales y neonatales en gestantes con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con manejo expectante. Enero 2002 – diciembre 2006.**

Complicaciones	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b>Maternas</b>		
Falla renal	13	16,5
Síndrome HELLP	11	13,9
DPP	4	5,1
Eclampsia	1	1,3
<b>Fetales</b>		
RCIU	64	81,0
Muerte intraparto	5	6,3
Obito fetal	1	1,3
<b>Neonatales</b>		
Asfixia neonatal	6	7,6

Fuente: Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

La Tabla 4 muestra las indicaciones más frecuentes para terminar el embarazo en mujeres con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas que recibieron manejo expectante fueron la preeclampsia refractaria al tratamiento (26,6%; n = 21), la insuficiencia placentaria (16,5%; n = 13), la falla renal aguda (15,2%, n = 12), el síndrome HELLP (13,9%; n = 11) y haber completado la maduración sistémica (7,6%; n = 6).

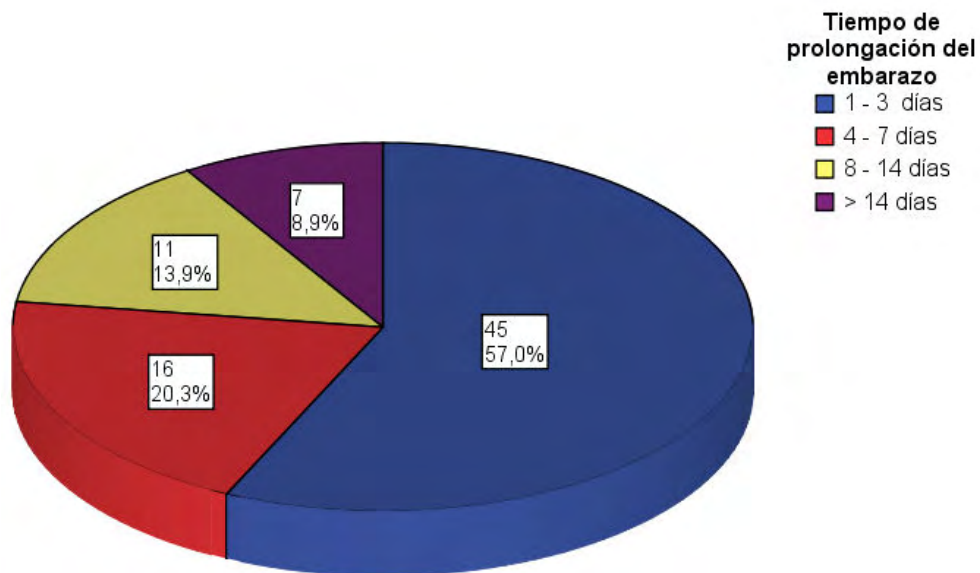
**Tabla 4. Indicaciones de término de la gestación en mujeres con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con manejo expectante. Enero 2002 – diciembre 2006.**

<b>Indicaciones</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Preeclampsia refractaria al tratamiento	21	26,6
Insuficiencia placentaria	13	16,5
Falla renal aguda	12	15,2
Síndrome HELLP	11	13,9
Completó maduración sistémica	11	13,9
Cumplió las 34 semanas	6	7,6
DPP	4	5,1
Eclampsia	1	1,3

Fuente: Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

La figura 2 muestra que en gestantes con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas, en el 57% (n = 45) de casos el tiempo de prolongación del embarazo con el manejo expectante fue de 1 – 3 días, en el 20,3% (n = 16) fue de 4 – 7 días y en el 13,9% (n = 11) fue de 8 – 14 días.

**Figura 2. Tiempo de prolongación del embarazo en mujeres con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con manejo expectante. Enero 2002 – diciembre 2006.**

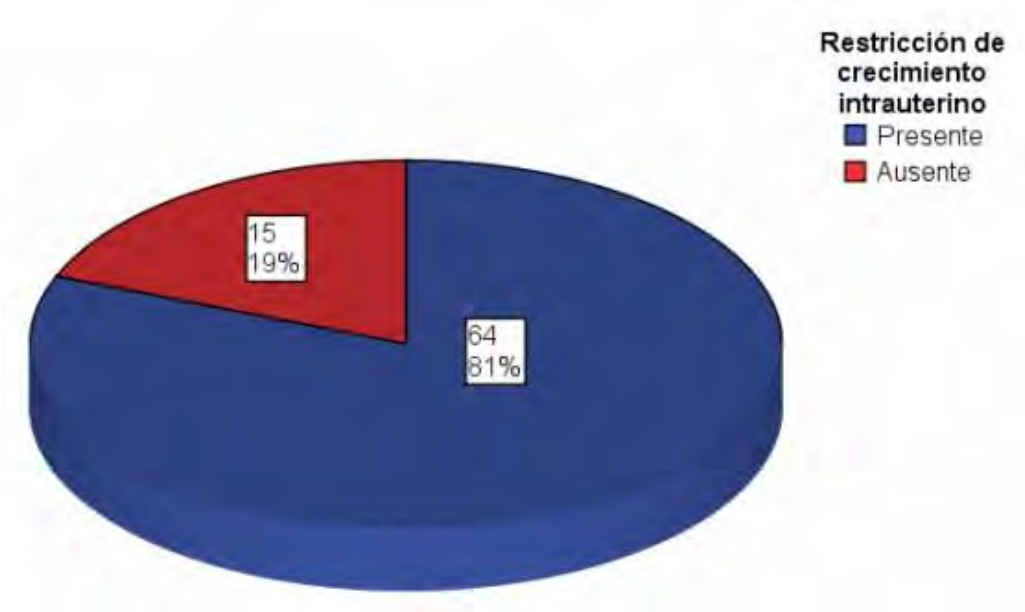


Fuente: Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

El 81% (n = 64) de recién nacidos de gestantes con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con manejo expectante tuvieron restricción de crecimiento intrauterino (ver figura 3).

En el 89,9% (n = 71) de mujeres con preeclampsia severa entre las 23 - 34 semanas la vía de término del embarazo fue cesárea. Sólo 8 gestantes (10,1%) tuvieron parto vaginal.

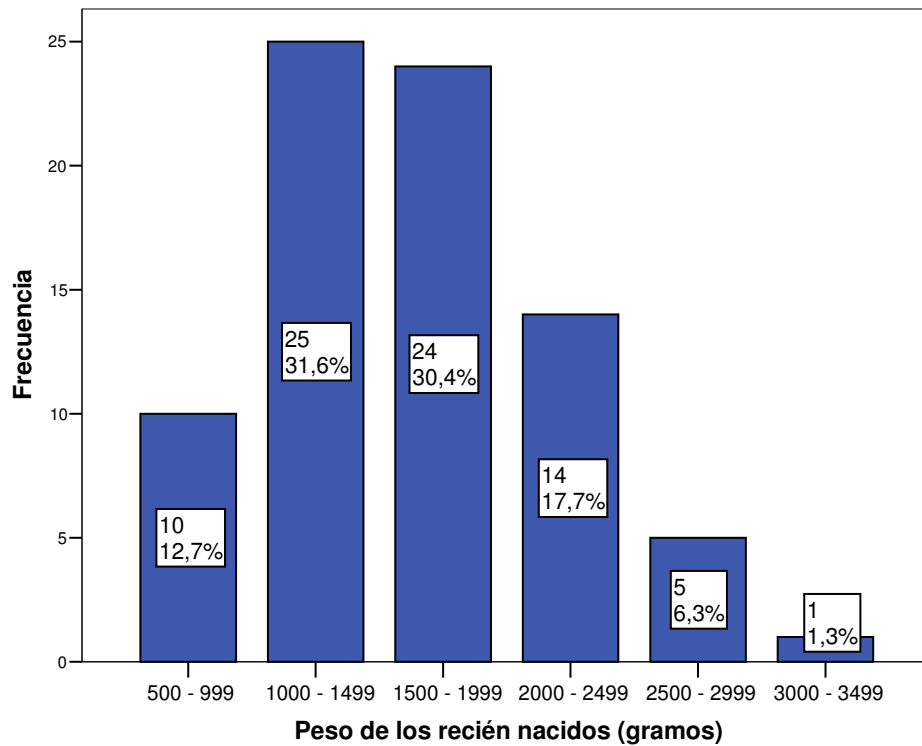
**Figura 3. RCIU en mujeres con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con manejo expectante. Enero 2002 – diciembre 2006.**



Fuente: Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

El peso promedio de los recién nacidos de madres con preeclampsia severa entre las semanas 23 - 34 estuvo comprendido en el 31,6% de casos entre los 1000 – 1499 gramos y en el 30,4% entre los 1500 – 1999 gramos (ver figura 4).

**Figura 4. Peso Promedio de los Recién Nacidos de Madre con Preeclampsia Severa con Manejo Expectante. Enero 2002 – diciembre 2006.**



Fuente: Instituto Nacional Materno Perinatal

## **Capítulo V**

### **Discusión**

La preeclampsia es un trastorno multisistémico, por lo general asociado con un aumento en la presión arterial y proteinuria, que complica aproximadamente el 5 - 10% de los embarazos y es una de las causas mas frecuentes de morbilidad materna y fetal<sup>2,39,42</sup>. En su forma leve, para muchas mujeres el desenlace clínico es bueno, con un neonato y una madre sanos. Sin embargo, no ocurre lo mismo en su forma severa<sup>23</sup> que se caracteriza por un progresivo deterioro materno - fetal y por su relación con el incremento de la morbilidad materna y riesgo fetal (restricción del crecimiento intrauterino, hipoxemia y muerte), considerándose en ocasiones necesaria la decisión de interrumpir el embarazo<sup>2,27</sup>, siendo responsable del 7 - 10% de partos pretérmino<sup>3,42</sup>.

La preeclampsia severa puede afectar el hígado, los riñones, el sistema de coagulación o el cerebro de la madre así como también a la placenta y puede resultar en la muerte o en problemas graves para la madre o el niño<sup>37,43,44</sup>. Es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo y puede ocurrir en cualquier momento durante la segunda mitad del embarazo o en los primeros días después del parto<sup>7,41</sup>. Por lo general, la preeclampsia severa ocurre antes del parto y el único tratamiento definitivo conocido es la interrupción del embarazo mediante la extracción del niño y el alumbramiento de la placenta<sup>31,40,41</sup>. Cuando el feto aún es inmaduro, puede resultar difícil decidir cuál es el mejor momento para el parto. Implica un equilibrio complicado entre los riesgos que supone para la madre continuar con el embarazo y los riesgos que supone para el niño nacer muy prematuramente<sup>15-20</sup> lo que hace difícil su manejo, ya que se intenta mantener el bienestar del binomio madre-feto.

Actualmente existe controversia en relación al manejo de la preeclampsia severa antes de las 34 semanas, cuando las condiciones maternas y fetales son estables; recomendándose la prolongación de la gestación hasta que existan indicaciones maternas o fetales para terminarla, o bien hasta lograr maduración pulmonar fetal o alcanzar las 34 semanas de edad gestacional<sup>3,27,28,30,42</sup>, debido a que el parto pretérmino es responsable de hasta el 70% de morbilidad neonatal y cerca de la mitad de morbilidad neurológica a largo plazo<sup>1</sup>.

El manejo expectante de la preeclampsia severa depende de su evolución clínica<sup>45</sup>. Se justifica en los casos leves y en aquellos complicados con la selección adecuada de pacientes y bajo estricto monitoreo materno fetal, con el objetivo de favorecer las condiciones del neonato.

En la práctica clínica, algunas unidades defienden el parto precoz, el cual se menciona como "conducta agresiva", "intervencionista" o "activa". Esta conducta incluye el parto mediante la inducción del trabajo de parto o la cesárea después de la administración de corticosteroides para acelerar la maduración pulmonar del feto que, en la práctica, se logra después de 24 a 48 horas<sup>46</sup>. En otros casos, se prefiere la el "manejo expectante" que consiste en administrar corticosteroides, estabilizar a la gestante; y luego, si es posible, intentar retrasar el parto. El mayor dilema en relación a cuándo provocar el parto y cómo equilibrar los riesgos para la madre y el feto se plantea entre las 23 - 34 semanas de gestación. El parto precoz que deriva en el nacimiento de un neonato muy prematuro, le puede ocasionar complicaciones adicionales, como síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante<sup>1</sup>. Por otro lado, el retraso del parto con el objeto de permitir la maduración fetal podría poner en peligro a la madre quien correría el riesgo de

falla orgánica multisistémica. Aunque los valores discriminatorios exactos para la edad gestacional variarán entre un ámbito y otro, antes de las 23 semanas el feto tiene pocas posibilidades de sobrevivir<sup>1,42</sup>, después de las 34 semanas su pronóstico mejora con casi un 100% de sobrevida. Entre las 23 - 34 semanas, la mortalidad disminuye conforme aumenta la edad gestacional, pero especialmente antes de las 28 semanas también existe un riesgo considerable de sobrevida con discapacidad severa<sup>28,30,36</sup>. Asimismo, estudios recientes han sugerido que la madurez pulmonar<sup>47</sup>, así como el desarrollo neurológico y físico<sup>48</sup>, no se aceleran en embarazos complicados con preeclampsia. Sin embargo, el objetivo del parto de un recién nacido vivo maduro, no tiene que ser conseguido a expensas de la seguridad materna.

Se han publicado dos ensayos prospectivos randomizados controlados que compararon el manejo expectante con la intervención temprana<sup>15,18</sup>. El primero incluyó 38 pacientes y reportó un promedio de prolongación del embarazo de 7,1% días en el grupo de mujeres manejadas expectantemente<sup>18</sup>; mientras que el segundo de 95 gestantes logró una prolongación promedio del embarazo de 15 días<sup>15</sup>. En este estudio en el 57% de pacientes se prolongó el embarazo por 1- 3 días, menor a lo reportado por Sibai *et al*<sup>15</sup> y Odendaal *et al*<sup>18</sup>, pero similar a los 4,4 días y 5 días publicados por Cornejo<sup>49</sup> en el Instituto Nacional Materno Perinatal y Haddad *et al*<sup>22</sup>; respectivamente, confirmando que la prolongación del embarazo tiene una relación inversamente con la edad gestacional y que el manejo expectante se suele emplear a menor edad gestacional<sup>22,34</sup>.

Dentro de las características demográficas se puede observar que el grupo etáreo que predominó fueron mujeres entre los 19 – 35 años; es decir, mujeres en edad



reproductiva lo que confirma el riesgo de la mujer en edad fértil<sup>7,41</sup>. Aunque estos resultados difieren con lo reportado por Altamirano *et al*<sup>50</sup> que encontraron el 90% de mujeres con preeclampsia severa antes de las 34 semanas tenían entre 15 - 19 años.

Dentro de los antecedentes patológicos personales, el 22,8% del total de gestantes tuvo antecedente de preeclampsia, concordando con lo descrito en la literatura, que es un factor de riesgo de para volver a padecerla<sup>2,7</sup>.

En relación a la vía de finalización del embarazo, en el 89,9% de gestantes fue por vía alta, a diferencia de lo reportado por Altamirano<sup>50</sup> y Sequeira<sup>51</sup>, quienes reportaron 70.7% y 86,6% para la vía vaginal, y 29, 3% y 23,4% para la cesárea; respectivamente.

Se observó que las complicaciones maternas más frecuentes la falla renal aguda, seguida por el síndrome de HELLP; las mismos que son indicación de interrupción del embarazo independientemente de la edad gestacional; resultados similares a lo reportado por Haddad *et al*<sup>22</sup> y Romero *et al*<sup>36</sup>. En las gestantes con manejo expectante se observó una elevada incidencia de síndrome de HELLP (13,9%), similar a lo encontrado por Cornejo<sup>49</sup> y Haddad *et al*<sup>22</sup> y mayor que lo reportado en otros estudios<sup>15,34</sup>. Asimismo, en esta serie no hubo casos de muerte materna, y hemorragia intraparenquimal cerebral, lo que traduce resultados tranquilizadores.

Se usó sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia en el manejo de las gestantes preeclámplicas severas. Conjuntamente con la conocida utilidad de este fármaco en gestantes con preeclampsia severa<sup>52</sup>, el hecho que sólo una gestante haya presentado convulsiones en esta serie, podría explicarse por la cercana vigilancia materna, el control agresivo de la presión arterial o el tamaño de la población estudiada.

Con respecto a la presencia de complicaciones fetales y neonatales, los resultados también son alentadores, puesto que se presentó 7,6% de muertes perinatales y ninguna muerte neonatal; similar al 5,4% de mortalidad perinatal y menor al 3% de mortalidad neonatal, descrito por Haddad *et al*<sup>22</sup>, con una 92,4% de sobrevida, superior al 88% reportado por Briones *et al*<sup>453</sup> en recién nacidos pretérmino.

Se ha reportado que las principales causas de fallecimientos son: inmadurez extrema, hemorragia intraventricular y falla orgánica múltiple por la misma prematuridad<sup>37,51</sup>, lo que no se pudo confirmar en este estudio.

Se ha descrito que las principales complicaciones perinatales en gestantes con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas son independientes del tipo de manejo e incluyen: síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar<sup>1,21,22,36</sup>, las mismas que se relacionan con la edad de inicio del manejo expectante<sup>53-55</sup>. Así el incremento de la edad gestacional se correlaciona con una reducción del síndrome de dificultad respiratoria<sup>53,54</sup>, la complicación perinatal más frecuente.

Se requiere de más estudios con mayores poblaciones de mujeres preeclámplicas severas con gestaciones pretérmino antes de que los beneficios o seguridad del manejo expectante pueda expresarse con certeza. Los excelentes resultados perinatales obtenidos hasta la fecha en gestantes con manejo expectante se relacionan con mejores cuidados neonatales, corticoterapia para maduración pulmonar fetal y prolongación del embarazo.

Los objetivos del manejo conservador deben ser siempre el bienestar y seguridad materna y en segundo lugar el nacimiento de un recién nacido maduro en óptimas condiciones. Según Sibai *et al*<sup>15</sup> el manejo expectante debe iniciarse desde las 24

semanas ya que reporta una supervivencia neonatal hasta de 76% y menores complicaciones neonatales. Este grave dilema clínico es relativamente frecuente en la mayoría de servicios de alto riesgo obstétrico y, en la actualidad, las decisiones se basan principalmente en la experiencia personal más que en evidencia científica. En conclusión, existe una importante necesidad de contar con datos confiables que ayuden a tomar la mejor decisión. Por ello, el manejo expectante en pacientes con preeclampsia severa pretérmino es una alternativa factible en instituciones que cuentan con Unidades de Cuidados Intensivos, a fin de mejorar el pronóstico y la supervivencia de los recién nacidos pretérmino.

## **Capítulo VI**

### **Conclusiones**

- El 54,9% de gestantes con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas tuvo manejo expectante.
- Las complicaciones maternas más frecuentes en gestantes con preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas con manejo expectante fueron la falla renal y el síndrome HELLP.
- La restricción de crecimiento intrauterino y la muerte intraparto fueron las principales complicaciones fetales, y la asfixia neonatal fue la complicación neonatal más frecuente.
- Las indicaciones más frecuentes para terminar el embarazo fueron la preeclampsia refractaria al tratamiento, la insuficiencia placentaria, la falla renal aguda y el síndrome HELLP.
- La vía de término de los embarazos entre las 23 – 34 semanas complicados con preeclampsia severa y con manejo expectante fue con mayor frecuencia por cesárea.
- El manejo expectante de la preeclampsia severa entre las 23 – 34 semanas de gestación debe realizarse selectivamente y en instituciones que garanticen una vigilancia materno – fetal estricta.

## Capítulo VII

### Referencias Bibliográficas

1. Slatery M, Morrison J. Preterm Delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489 - 97.
2. Trastornos hipertensivos del embarazo. En *Williams Obstetrics*. Cunningham G, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K eds. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires – Argentina 2002; 489 – 532.
3. Odendaal H, Pattinson R, Bam R, Grove D, Kotze T. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1070 - 5.
4. Sibai B. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181 - 92.
5. Rath W, Bartz C. Treatment of severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Zentralb Gynakol* 2004; 126: 293 - 8.
6. Barrilleaux P, Martin J. Hypertension Therapy During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 22-34.
7. Myers J, Baker P. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 119-125.
8. Esplin M, Fausett M, Fraser A, *et al.* Paternal and maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia. *N Engl J Med* 2001; 344 : 867 - 72.
9. Sibai B, Ramadan M. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1682 - 90.
10. Wilson M, Goodwin T, Pan V, Ingles S. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet and Gynecol Survey* 2003; 58: 39 – 66.

11. Estrada A, Hernández J, Cisneros M, García C. Experiencia de la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos del Instituto Nacional de Perinatología, 1993-1998. *Perinatol Reprod Hum* 2002; 16: 88 - 95.
12. Haddad T. Uptdate on preeclampsia. *Intrrer Anesth Clin* 2002; 40: 115 – 35.
13. Pacora P. El Origen de la Preeclampsia y La Eclampsia: La Placentación. *Rev Per Ginecol Obstet* 2007; 1: 16 – 8.
14. Roberta M, Rinfret R. Should we Offer Expectant Management in Cases of Severe Preterm Preeclampsia with Fetal Growth Restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1119 – 25.
15. Sibai M, Mercer B, Schiff E, Friedman S. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 818 - 22.
16. Moodley J, Koranteng S, Rout C. Expectant management of early onset of severe pre-eclampsia in Durban. *S Afr Med J* 1993; 83: 584 - 7.
17. Sibai M. Management of pre-eclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42 Suppl: S96 - 101.
18. Odendaal H, Pattinson R, Bam R, Grove D, Kotze T. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1070 - 5.
19. Sibai B, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 733 - 8.
20. Shear R, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1119 - 25.

21. Haddad B, Sibai B. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 430 - 40.
22. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel B, Cabrol D, Sibai B. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1590 - 7.
23. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003106.
24. Sibai B. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181 - 92.
25. Yang Z, Li R, Shi Y, *et al.* Clinical delimitation and expectant management of early onset of severe pre-eclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005; 40: 302 - 5.
26. Gregg A. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004; 31:223 - 41.
27. Vigil De García P, Montufar-Rueda C, Ruiz J. Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 24 - 7.
28. Hall D, Odendaal H, Steyn D. Expectant management of severe pre-eclampsia in the mid-trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 168 - 72.
29. Hall D, Swart R, Grove D, Odendaal H. The influence of maternal age on pregnancy outcome in patients with early onset, severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21: 246 - 9.

30. Blackwell S, Redman M, Tomlinson M, Berry S, Sorokin Y, Cotton D. Severe pre-eclampsia remote from term: what to expect of expectant management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 321 - 4.
31. Haddad B, Louis-Sylvestre C, Doridot V, Touboul C, Abirached F, Paniel B. Criteria of pregnancy termination in women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30: 467 - 73.
32. Hall D, Odendaal H, Steyn D, Grove D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 1- 6.
33. Chammas M, Nguyen T, Li M, Nuwayhid B, Castro L. Expectant management of severe preterm preeclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 853 - 8.
34. Hall D, Odendaal H, Kirsten G, Smith F, Grove D. Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia: perinatal outcome. *BJOG* 2000; 107: 1258 - 64.
35. Hall D, Odendaal H, Steyn D, Grove D. Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia: maternal outcome. *BJOG* 2000; 107: 1252 - 7.
36. Romero J, Lara A, Izquierdo C. Conservative management in severe pre-eclampsia. *Ginecol Obstet Méx* 2000; 68: 51 - 4.
37. Visser W, Wallenburg H. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe pre-eclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 147 - 54.



38. Barton J, O'Brien J, Bergauer N, Jacques D, Sibai B. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 979 - 83.
39. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National Blood Pressure Report Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
40. Pacheco J, Wagner P. Enfermedad hipertensiva. En Pacheco J: Ginecología y Obstetricia, Editorial MAD, Lima 1999; pag. 953 - 83.
41. Broughton Pipkin F, Roberts J. Hypertension in pregnancy. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 705-24.
42. Goldenberg R. The Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1020-37.
43. Pridjian G, Puschett J. Preeclampsia. Part 1: Clinical and Pathophysiologic Considerations. *Obstet Gynecol Survey* 2002; 57: 598 - 618.
44. Sharma S. Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Anesth Periop Med Pain* 2000; 19: 3.
45. O'Brien J, Barton J. Controversies With the Diagnosis and Management of HELLP Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 460 – 77.
46. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2000. Oxford: Update Software. CD000065.
47. Schiff E, Friedman S, Mercer B, Sibai B. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1096 - 101.

48. Chari S, Friedman S, Schiff E, Frangieh A, Sibai B. Is fetal neurologic and physical development accelerated in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 829 - 32.
49. Cornejo F. Resultados maternos y perinatales adversos con el manejo expectante de la preeclampsia severa entre las 28 – 34 semanas de gestación en el Instituto Nacional Materno Perinatal. Año 2005. Trabajo de investigación para optar el título de especialista en Gineco-obstetricia. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2006.
50. Altamirano Ch, Delgadillo C, García F. Tratamiento del Síndrome Hipertensivo Gestacional en el Hospital Bertha Calderón Roque – Hospital Regional Santiago de Juigalpa. 2000.
51. Sequeira I. Manejo Expectante de la Preeclampsia Severa en Embarazos Lejos del Término, en el Servicio de Alto Riesgo Obstétrico. Hospital Berta Calderón Roque. Julio – Diciembre, 2003. Tesis para optar el título de Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2003.
52. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877 - 90.
53. Briones J, Díaz M, González A, Briones C. Resultado perinatal con tratamiento conservador en la preeclampsia-eclampsia. Reporte preliminar. *Cir Ciruj* 2003; 71: 112 – 15.
54. Abramovici D, Friedman S, Mercer B, Audibert F, Kao L, Sibai B. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: Does the HELLP

(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter?

*Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 221 - 5.

55. Bernstein I, Horbar J, Badger G, Ohlsson A, Golan A, for the Vermont Oxford Network. Morbidity and mortality among *very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction*. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 198 - 206.